

Važni parametri pri dentalnim zahvatima u bolesnika s cirozom jetre - prikaz slučaja

Strmečki, Diana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:492985>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Diana Strmečki

**VAŽNI PARAMETRI PRI DENTALNIM
ZAHVATIMA U BOLESNIKA S CIROZOM
JETRE – PRIKAZ SLUČAJA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren u: Katedri za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marko Nikolić, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Slena Brkić, magistra edukacije hrvatskoga jezika i književnosti i magistra komparativne književnosti

Lektor engleskog jezika: Lea Hlad, magistra edukacije engleskog jezika i književnosti i magistra edukacije talijanskog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 44 stranica

4 tablica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci, ljubavi i neizmjernom strpljenju tijekom cijelog mog studiranja.

Također želim zahvaliti svim profesorima na trudu i nesebičnom prenošenju znanju, a posebno svom mentoru izv.prof.dr.sc. Marku Nikoliću na smirenosti, pomoći i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

VAŽNI PARAMETRI PRI DENTALNIM ZAHVATIMA U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE – PRIKAZ SLUČAJA

Sažetak

Ciroza jetre patološki je proces u jetrenomu parenhimu koji nastaje zbog nekroze hepatocita, a karakterizira je stvaranje nefunkcionalnog fibroznog tkiva oko nekrotičnih hepatocita i njihova zamjena regenerativnim čvorićima. Uzroci nastanka ciroze jetre su brojni, no bez obzira na njihovu etiologiju, s vremenom dolazi do sličnih oštećenja jetrenog tkiva, tako da i klinička manifestacija terminalnog stadija kroničnih bolesti jetre kod većine bolesnika ima slične simptome. U početnim stadijima bolesti organizacijska struktura jetre još nije u potpunosti narušena pa kliničkih simptoma koji bi upućivali na patološke promjene gotovo da i nema ili su oni blagi i nespecifični. Takvo stanje naziva se kompenziranom fazom bolesti jer su sve funkcije jetre barem djelomično očuvane. Tek se u fazi dekompenzacije počinju se javljati teži klinički simptomi koji su često manifestacija brojnih sistemskih poremećaja nastalih kao komplikacije same kronične bolesti jetre. Uz dramatičnu kliničku sliku, tada su očite i promjene u laboratorijskim parametrima bolesnika koje često ukazuju na pancitopeniju, produljeno vrijeme zgrušavanja krvi, povišene vrijednosti bilirubina i jetrenih enzima u serumu bolesnika, a biopsijom jetre postavlja se konačna dijagnoza ciroze. Stomatološko zbrinjavanje pacijenta u terminalnim stadijima bolesti zahtijeva velik oprez te je za zaustavljanje često opsežnih krvarenja potrebno provođenje dodatnih mjera za postizanje lokalne hemostaze. Važna je i briga o zaštiti imunosuprimiranih pacijenata od komplikacija primarne bolesti uzrokovanih jatrogenim bakterijskim infekcijama, ali i zaštita cijelog medicinskog tima od potencijalnih virusnih zaraza (hepatitis B ili C).

Ključne riječi: ciroza jetre; laboratorijski parametri; hemostaza

IMPORTANT PARAMETERS IN DENTAL PROCEDURES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – A CASE REPORT

Summary

Liver cirrhosis is a pathological process in the liver parenchyma that occurs due to the necrosis of hepatocytes. It is characterized by the formation of non-functional fibrous tissue around necrotic hepatocytes and their replacement by regenerative nodules. There are numerous causes of liver cirrhosis, but regardless of their etiology, over time, similar damage to the liver tissue occurs, so the clinical manifestation of the terminal stage of chronic liver diseases has similar symptoms in most patients. In the initial stages of the disease, the organizational structure of the liver is not yet completely damaged, so clinical symptoms that would point to pathological changes are almost non-existent or mild and non-specific. Such a state is called the compensated stage of the disease since all liver functions are at least partially preserved. It is only in the decompensation phase that severe clinical symptoms begin to appear, which are often a manifestation of numerous systemic disorders arising as complications of the chronic liver disease itself. In addition to the dramatic clinical picture, changes in the patient's laboratory parameters are also evident, which often indicate pancytopenia, prolonged blood clotting time, as well as elevated levels of bilirubin and liver enzymes in the patient's serum, while liver biopsy makes the final diagnosis of cirrhosis. Dental treatment of a patient in the terminal stages of the disease requires great caution, and in order to stop the frequently extensive bleeding, it is necessary to carry out additional measures to achieve local hemostasis. It is also important to protect immunosuppressed patients from complications of the primary disease caused by iatrogenic bacterial infections, but also to protect the entire medical team from potential viral infections (hepatitis B or C).

Keywords: liver cirrhosis; laboratory; parameters; hemostasis

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	JETRA.....	4
2.1.	Histološka građa jetre.....	5
2.2.	Fiziologija jetre	7
2.2.1.	Metabolizam ugljikohidrata	7
2.2.2.	Metabolizam bjelančevina	8
2.2.3.	Metabolizam lipida	9
2.2.4.	Metabolizam vitamina i minerala	9
2.2.5.	Metabolizam hormona	10
2.2.6.	Metabolizam bilirubina i žučnih kiselina.....	10
2.2.7.	Metabolizam lijekova i toksina	11
3.	CIROZA JETRE	12
3.1.	Klasifikacije ciroze jetre.....	13
3.2.	Etiologija ciroze jetre	13
3.3.	Patogeneza ciroze jetre.....	15
3.4.	Klinička slika.....	15
3.5.	Dijagnostika ciroze jetre.....	17
3.5.1.	Uzimanje anamneze	18
3.5.2.	Laboratorijski testovi	18
3.5.3.	Radiološke pretrage	20
3.5.4.	Biopsija jetre	21
3.6.	Procjena stupnja ciroze jetre	22
3.7.	Komplikacije ciroze jetre	23
3.7.1.	Portalna hipertenzija	23

3.7.2.	Ascites.....	23
3.7.3.	Varikoziteti	25
3.7.4.	Poremećaji zgrušavanja krvi.....	26
3.7.5.	Splenomegalija.....	26
3.7.6.	Hepatorenalni sindrom.....	27
3.7.7.	Hepatopulmonalni sindrom.....	27
3.7.8.	Jetrena encefalopatija.....	28
3.7.9.	Hepatocelularni karcinom.....	28
3.8.	Liječenje ciroze jetre	29
4.	PRIKAZ SLUČAJA.....	30
5.	RASPRAVA	34
6.	ZAKLJUČAK.....	39
7.	LITERATURA	41
8.	ŽIVOTOPIS.....	42

Popis skraćenica

ALT – alanin-aminotransferaza

ALP – alkalna fosfataza

AST - aspartat – aminotransferaza

CT - kompjuterizirana tomografija

CTP - Child-Turcotte-Pugh klasifikacija

EGD - ezofago-gastro-duodenoskopija

GGT - gama-glutamiltransferaza

HCV RNA - hepatitis C virus ribonukleinska kiselina

HDL – lipoprotein velike gustoće

HFE gen - ljudski homeostatski protein regulatora željeza

HRS – hepatorenalni sindrom

INR - internacionalni normirajući omjer

KKS – kompletna krvna slika

LDL – lipoprotein niske gustoće

MR - magnetna rezonanca

PV - prortombinsko vrijeme

SBP - spontani bakterijski peritonitis

UZV- ultrazvuk

Ciroza jetre kronična je bolest jetre nastala kao rezultat difuznog patološkog procesa u jetrenom parenhimu u kojemu dolazi do oštećenja hepatocelularnih struktura jetre te njihove zamjene regenerativnim čvorićima odijeljenim nefunkcionalnim fibroznim tkivom (1).

Ona zapravo predstavlja terminalni stadij mnogih jetrenih bolesti, a neke od najčešćih danas u svijetu su alkoholna bolest jetre, nealkoholna masna bolest jetre koja se najčešće javlja u sklopu metaboličkog sindroma, virusni i autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza i ostale bilijarne bolesti, a također može biti i posljedica nekih nasljednih metaboličkih bolesti ili djelovanja različitih hepatotoksina iz lijekova (2).

Ciroza jetre danas je velik javnozdravstveni problem u svijetu, a sama bolest često se otkrije tek u uznapredovanom ili terminalnom stadiju bolesti s obzirom na to da je u početku bolesti većina simptoma nespecifična i slabo izražena zbog velike funkcionalne rezerve i regenerativne sposobnosti same jetre. Nakon uglavnom duge latentne faze bolesti nastupa dekompenzacijska faza kao rezultat potpunog zatajenja funkcije hepatocita i portalne hipertenzije. Najčešći opći simptomi koji se tada počinju javljati su umor, slabost, gubitak apetita, mučnina i mukli bolovi ispod desnog rebrenog luka te žutica, čiji intenzitet izravno korelira i sa stupnjem oštećenja hepatocita (2). Neki od specifičnih znakova degeneracije i fibroze jetrenog tkiva mogu biti karakterističan zadah iz usta „foetor hepaticus“, pojava paukolikih angioma na koži bolesnika koji nastaju zbog promjena u malim arterijama najčešće na gornjem dijelu trupa, a svojim izgledom podsjećaju na paukove nožice, pojava eritema na koži (2). Osim tipične kliničke slike, uznapredovali stadij bolesti potvrđuje se i izraženim poremećajem biokemijskih pokazatelja jetrene funkcije, koji su u početnoj mirnoj fazi bolesti tek diskretno promijenjeni ili gotovo normalni. Ostalom laboratorijskom dijagnostikom pronalaze se diskrepance u krvnoj slici, gdje su često prisutne anemija, leukopenija i trombocitopenija, a poremećaji u sintezi proteina i smanjenje stvaranja protrombina, fibrinogena i faktora V, VII, IX i X dovode do nastanka koagulopatija, tako da i protrombinsko vrijeme (PV) bude produženo (2). Daljnjim razvojem ciroze jetre kod bolesnika nastaju brojne komplikacije kao što su portalna hipertenzija, pojava ascitesa i varikoziteta jednjaka, razvoj jetrene encefalopatije te hepatorenalnog i hepatopulmonarnog sindroma. One dodatno kompliciraju kliničku sliku ciroze jetre, a neke mogu dovesti i do životno ugrožavajućih stanja (2).

Svrha ovoga rada jest opisati i objasniti kliničke simptome kod bolesnika s cirozom jetre, čime bi se doktorima dentalne medicine olakšalo prepoznavanje i što ranije otkrivanje prisutnosti kronične bolesti jetre kod njihovih pacijenata. Također je želja uputiti na važnost uzimanja detaljne anamneze prije provođenja bilo kakvih stomatoloških zahvata, osobito u slučajevima kada nemamo uvid u svu medicinsku dokumentaciju pacijenta. Time se na relativno jednostavan način mogu dobiti važne informacije o zdravstvenom stanju pacijenta i izbjeći razvoj potencijalno ozbiljnih i životno ugrožavajućih neželjenih reakcija, kao i izlaganje pacijenta, ali i kompletnog medicinskog osoblja nepotrebnim rizicima zaraze (infekcije virusima hepatitisa B i C).

Jetra je najveća žlijezda u ljudskom organizmu teška oko 1.8 kg u muškaraca i 1.4 kg kod žena, zbog čega se smatra i drugim najvećim organom ljudskoga tijela. Smještena je u gornjem desnom kvadrantu trbušne šupljine, odmah ispod donjeg dijela desnog prsnog koša, gdje je ligamentima povezana za okolne strukture, odnosno za dijafragmu, peritoneum, velike krvne žile i organe gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (3).

Sastoji se od dva nejednaka režnja, lijevog i desnog režnja, koji je oko 6 puta veći, koji su na gornjoj strani odijeljeni srpastom vezom (lat. *lig falciforme hepaticus*), a na donjoj strani lijevim sagitalnim žlijebom (lat. *fisura sagittalis sinistra*). Desni režanj je na donjoj strani desnim sagitalnim žlijebom (lat. *fisura sagittalis dextra*) još podijeljen na dva manja režnja, odnosno na prednji, četvrtasti režanj (lat. *lobus quadratus*) i stražnji, repati režanj (lat. *lobus caudatus*). Cijela jetra ovijena je vezivnom ovojnicom koja se još naziva i Glissonova ovojnica (4).

Jetra ima dvostruku krvnu opskrbu, pa tako u području jetrenih vrata u nju ulaze hepatalne arterije kojima prima 20 – 30 % oksigenirane krvi, dok ostalih 70 – 80 % pristigle krvi u jetru dolazi putem portalne vene te je ona bogata hranjivim tvarima apsorbiranim u želucu i ostatku probavnog trakta do rektuma te krvi iz gušterače, slezene i žučnog mjehura (5). Nakon što se krvlju pristigle hranjive tvari u jetri filtriraju i prerade, one se dalje pohranjuju ili se ponovno izlučuju u krvotok putem jedne od tri glavne hepatalne vene.

Osim krvi, iz jetre se odvodi i žuč putem glavnog jetrenog voda te njegovim spajanjem s vodom iz žučne vrećice nastaje žučovod, koji se dalje otvara u području papile Vateri dvanaesnika i tamo zajedno s enzimima gušterače sudjeluje u razgradnji i probavi hrane (3).

2.1.Histološka građa jetre

Gledajući svjetlosnim mikroskopom, tkivo jetre čini se organizirano u lobuluse heksagonalnog oblika odvojene vezivnom stromom. Na mjestu spajanja triju heksagonalnih lobulusa u toj vezivnoj stromi nalaze se portalni prostori s jednom interlobularnom arterijom (ogranak hepatalne arterije), jednom interlobularnom venom (ogranak portalne vene) te dva do tri interlobularna žučna kanala. U središtu jetrenog lobulusa nalazi se centralna vena kao početna grana hepatalne vene (5).

U heksagonalnim lobusima hepatociti su raspoređeni u obliku anastomozirajućih gredica koje se pružaju od centralne vene prema portalnim prostorima na periferiji lobulusa. Svaku gredicu hepatocita okružuju vaskularni prostori, odnosno sinusoidi. U sinusoidima se na periferiji miješaju arterijska i venska krv te ona otječe prema centralnoj veni. Na površini sinusoida nalazi se sloj endotelnih stanica, koje, za razliku od ostalih kapilara u ljudskom organizmu, imaju oskudnu stromu te sadrže fenestre, čime je omogućen prolazak velikim molekulama. Između sloja endotelnih stanica sinusoida i površine hepatocita nalaze se ekstravaskularni Disseovi prostori, pa tako hranjive tvari iz krvi pristigle u sinusoidu prolaze kroz fenestre njihovih endotelnih stanica i preko Disseovih prostora dolaze do hepatocita, a u suprotnom smjeru transportiraju se produkti iz hepatocita (5).

Jetrene stanice ili hepatociti najbrojnije su gradivne stanice jetre te čine gotovo 2/3 njezine mase. Glavna zadaća stanica hepatocita jest održavanje homeostaze i zdravlja organizma, pa one imaju brojne funkcije kao što su sinteza osnovnih serumskih proteina (albumin, faktori zgrušavanja, hormoni te faktor rasta), regulacija metabolizma hranjivih tvari (glukoze, glikogena, lipida, kolesterola i aminokiselina), konjugacija lipofilnih komponenti (bilirubin, anioni, kationi, toksini) koje se onda iz tijela izluče putem žuči ili urinom. Hepatociti također sudjeluju u stvaranju žučne kiseline iz molekula kolesterola koja zatim putem žučnih kapilara izlazi iz jetrenih reznjica te se ulijeva u interlobularne kanaliće kojima dolazi do lijevog ili desnog žučnog voda jetre koji se u konačnici spajaju u zajednički žučni vod (5).

Kolangiociti su epitelne stanice koje oblažu žučne kanale u jetri i bročano se nalaze na drugom mjestu odmah iza hepatocita. Njihovim oštećenjem može doći do nastanka progresivne upale i fibroze, čime se stvaraju multifokalne strikture intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, odnosno dolazi do razvoja primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (5).

U Disseovim prostorima nalaze se limfociti i zvjezdaste ili Itove stanice, koje u fazi mirovanja sudjeluju u metabolizmu vitamina A i njegovoj pohrani u kapljice masti. One također imaju i regenerativnu ulogu, a sudjeluju i u imunoregulaciji te sekreciji faktora rasta i citokina. Za vrijeme patoloških procesa u jetri one otpuštaju masne kapljice i poprimaju izgled miofibroblasta koji tada sudjeluju u stvaranju i organizaciji vezivnog, pa tako s vremenom dolazi do fibroze tkiva i nastanka ciroze jetre (5).

Kupfferove stanice nalaze se u sinusoidima jetre i zapravo predstavljaju najveću fiksnu skupinu specijaliziranih makrofaga u ljudskom organizmu. Njihova je zadaća prepoznati i eliminirati patogene koji su iz crijeva ušli u portalnu krv i njome stigli do jetre. Osim fagocitoze pristiglih patogena, Kupfferove stanice uklanjaju i stare i oštećene eritrocite iz sistemske cirkulacije, čime ponovno oslobađaju hem grupe za korištenje. Izlučivanjem hemokina i citokina sudjeluju u brojnim upalnim reakcijama u jetri te imaju važnu ulogu uslijed njezinih oštećenja, ali i kasnije tijekom procesa regeneracije (5).

2.2.Fiziologija jetre

Jetra je najveća žlijezda ljudskoga organizma čija je glavna funkcija održavanje homeostaze organizma. Ona svojim endokrinim i egzokrinim izlučivanjima ima ključnu ulogu u važnim metaboličkim putevima i u sintezi mnogih organizmu esencijalnih tvari. Sintezom faktora zgrušavanja krvi omogućuje normalno odvijanje procesa zgrušavanja krvi u organizmu. U njoj se također odvija biotransformacija mnogih štetnih endogenih i egzogenih spojeva kao što su lijekovi, toksini i alkohol, koji nakon početne faze oksigenacije u drugoj fazi budu konjugirani i tako vezani za glukuronsku ili sulfatnu kiselinu postanu topljivi u vodi, čime je dalje omogućeno njihovo izlučivanje iz tijela (3).

2.2.1. Metabolizam ugljikohidrata

Glukoza predstavlja glavni izvor energije svim stanicama u tijelu, pa je tako važna za pravilno funkcioniranje stanica mozga, srca, bubrežnog korteksa, mišića... Uneseni ugljikohidrati u probavnom sustavu metaboliziraju se do glukoze, a ona se apsorbira u krvotok kojim zatim uđe u jetru. Jetra sudjeluje u održavanju zaliha ugljikohidrata na način da višak pristigle glukoze procesom glikogeneze pohrani u obliku glikogena u stanice hepatocita te da sintetizira glukozu iz neugljikohidratnih prekursora u jetri procesom glukoneogeneze (3).

Molekula glikogena polisaharid je glukoze koji ima funkciju njezina skladišta. Kada razina glukoze u stanicama bude nedovoljna za odvijanje njihova metabolizma, oslobađa se hormon glukagon, koji onda u stanicama hepatocita stimulira proces glikogenolize, odnosno razgradnju glikogena. Osim glukagona, proces glikogenolize može potaknuti i povišenje razine hormona adrenalina u krvotoku koji se oslobađa kao odgovor na prijetnju ili stres (3).

Glukoneogeneza je također proces kojim u jetri nastaje glukoza, no ovdje početni supstrati nisu ugljikohidrati, nego aminokiseline ili neke mliječne kiseline. Osim u jetri, ovaj proces odvija se i u drugim tkivima s velikom potražnjom glukoze (mišići, mozak, bubrežni korteks) (3).

2.2.2. Metabolizam bjelančevina

Bjelančevine ili proteini jedni su od najvažnijih organskih spojeva u ljudskom organizmu. Oni se sastoje od dugih lanaca aminokiselina povezanih peptidnom vezom. Nakon obroka aminokiseline se za 5 do 10 minuta apsorbiraju iz krvi olakšanom difuzijom ili aktivnim transportom u sva tkiva organizma (osobito jetru) (3).

Ulaskom u stanice aminokiseline se ponovno polimeriziraju u proteine, a kada njihova koncentracija u plazmi ponovno padne, ti proteini iz stanice se nakon ponovne reverzibilne razgradnje u obliku aminokiselina vraćaju u krv. Velika zaliha aminokiselina u obliku proteina pohranjena je u hepatocitima jetre, pa kada nekoj stanici zatrebaju aminokiseline (miociti, tumorske stanice), ona ih uzme iz krvi, a te aminokiseline nadomjesti se iz drugih stanica (uglavnom hepatocita) (3).

Sve stanice imaju svoj kapacitet za pohranu proteina, pa kada se dosegne ta količina proteina u stanici, aminokiseline se moraju razgraditi u druge produkte te se pohranjuju u obliku masti ili glikogena. Proces razgradnje započinje u jetri, gdje aminotransferaze odstranjuju aminoskupine procesom deaminacije, a tada oslobođeni amonijak odstranjuje se u obliku ureje (3).

U plazmi se nalaze važne bjelančevine kao što su albumin, globulin i fibrinogen, od kojih je 80 % globulina nastalo u limfnom tkivu, dok se albumini i fibrinogen stvaraju u jetri. Jetra ima sposobnost nadomještanja plazmatskih proteina pa se u stanjima njihova deficita poveća dioba stanica hepatocita i sinteza proteina. Na taj način ona sudjeluje u održavanju koloidno osmotskog tlaka i u stvaranju faktora koagulacije važnih u procesu zgrušavanja krvi. U jetri se iz pohranjenih aminokiselina također sintetiziraju imunoglobulini važni u imunološkim procesima te različite transportne bjelančevine (haptoglobin, transferin, ceruloplazmin) (3).

2.2.3. Metabolizam lipida

U lipide se ubrajaju neutralne masti (trigliceridi), fosfolipidi, kolesterol i ostali spojevi. U krvi 95 % lipida čine lipoproteini koji se sastoje od triglicerida (1.6 g/L), kolesterola (1.8 g/L), fosfolipida (1.6 g/L) i proteina (2.0 g/L). Svi lipoproteini stvaraju se u jetri vezanjem masnih kiselina za molekule albumina. VLDL transportira trigliceride iz jetre prema masnim stanicama, dok HDL i LDL prenose kolesterol i fosfolipide u periferna tkiva i obratno (3).

Zajedno s masnim tkivom, jetra je glavno spremište masti u tijelu. U jetri se lipidi razgrađuju na manje jedinice i njezinim stanicama služe kao izvor energije. Ona također i sintetizira trigliceride iz ugljikohidrata i proteina ili kolesterol i fosfolipide iz masnih kiselina, koje može i pohraniti (3).

2.2.4. Metabolizam vitamina i minerala

Jetra je spremište svih vitamina topljivih u mastima: vitamina A (zaliha za 10 mjeseci), vitamina D (zaliha za 3-4 mjeseca), vitamina B12, vitamina E i vitamina K, koji joj je potreban za sintezu protrombina i faktora VII, IX i X.

Željezo je kemijski element potreban normalnom radu stanica, no kada se unutar njih nalazi u slobodnom obliku, djeluje kao katalizator za nastanak slobodnih radikala koji može dovesti do oštećenja unutarstanične strukture. U jetri se nalaze velike količine citoplazmatske bjelančevine apoferritina, koja ima sposobnost vezivanja željeza iz krvi i njegove pohrane u obliku ferritina. Molekule ferritina predstavljaju reverzibilno skladište željeza u organizmu, kojemu je u tom obliku lako dostupno za iskorištavanje u fiziološkim procesima. Ferritin je protein akutne faze upale, a njegova razina u serumu odgovara razini samog željeza.

Povišene vrijednosti feritina karakteristične su za hipokromne anemije i kod oštećenja jetrenog parenhima.

Snižene vrijednosti feritina prisutne su kod kroničnih krvarenja, u trudnoći ili kod smanjenje apsorpcije željeza (3).

2.2.5. Metabolizam hormona

Inaktivacija i eliminacija brojnih steroidnih hormona (estrogeni i progestini, androgeni, aldosteron, kortizol) započinju njihovom konjugacijom s glukuronskom kiselinom i/ili sulfatima u jetri, čime se dobivaju topljivi konjugati koji se dalje iz organizma eliminiraju putem urina ili žuči. Kod kroničnih bolesti jetre dolazi do promjena u metabolizmu hormona i endokrinološkog disbalansa, pa kod muškaraca dolazi do feminizacije pojavom ginekomastije, atrofije mišićne mase i smanjenja dlakavosti, dok se kod žena uz pojačanje dlakavosti javljaju i poremećaji menstrualnog ciklusa, a ponekad i amenoreja (3).

2.2.6. Metabolizam bilirubina i žučnih kiselina

Bilirubin je pigment koji se nalazi u žuči, a razina bilirubina u serumu jedan je od najvažnijih pokazatelja jetrene funkcije s obzirom na to da on nastaje razgradnjom molekula hemoglobina u hepatocitima jetre. Vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu predstavljaju zbroj nekonjugiranog oblika bilirubina u plazmi vezanog za albumin i topljivog u mastima te konjugiranog oblika bilirubina koji je topljiv u vodi. Nekonjugirani oblik iz jetre se bilijarnim sustavom izlučuje u dvanaesnik, gdje se dalje pretvara u konjugirani oblik te u konačnici iz organizma odstranjuje fecesom.

Stvaranje žučnih kiselina iz molekula kolesterola još je jedna od funkcija stanica hepatocita. One se nakon sinteze spajaju s aminokiselinama (najčešće glicinom ili taurinom), čime nastaju žučne soli te se dalje izlučuju u žučne kanaliće koji ih dovode do žučnog mjehura, koji predstavlja glavno mjesto njihove pohrane. Tijekom jela žučne soli iz žučnog mjehura izlučuju se u početni dio tankog crijeva, gdje sudjeluju u emulziji masti i pomažu njihovoj apsorpciji (3).

2.2.7. Metabolizam lijekova i toksina

Većina lijekova netopljivih u vodi u jetri prolaze kroz proces metaboličke detoksifikacije gdje ih mikrosomalni enzimi (npr. citokromi P450) oksidacijskim ili metilacijskim procesima biotransformiraju u spojeve topive u vodi koji se dalje izlučuju iz tijela putem mokraće ili žuči. Osim lijekova, na taj način se iz krvotoka uklanjaju i alkohol te drugi štetni toksini (1).

3. CIROZA JETRE

3.1. Klasifikacije ciroze jetre

Ciroza jetre difuzna je bolest jetrenog parenhima karakterizirana stvaranjem nefunkcionalnog fibroznog tkiva i regenerativnih čvorića kojima se nastoji nadomjestiti normalno tkivo jetre propalo nekrozom hepatocita (2).

Morfološki razlikujemo mikronodularnu cirozu jetre za koju je karakterističan nalaz sitnih, do 3 mm velikih regenerativnih čvorića, što je često kod alkoholne bolesti jetre, ekstrahepatalne bilijarne opstrukcije ili kod hemokromatoze. Makronodularni oblik ciroze jetre s regenerativnim čvorićima većima od nekoliko cm karakterističan je pak nalaz kod virusnih hepatitisa (B, C), primarne bilijarne ciroze i nekih metaboličkih bolesti kao što je deficit alfa-1-antitripsina (2).

Histološki ciroza jetre može biti: portalna (Laennceova ili alkoholna ciroza); postnekrotična, koja je tipična za hepatitis; bilijarna ciroza, koja se nalazi kod sklerozirajućeg kolangitisa, primarne bilijarne ciroze ili kod ekstrahepatalne bilijarne opstrukcije te kardijalna ciroza nastala kao manifestacija dugotrajnog zatajenja desne strane srca (2).

3.2. Etiologija ciroze jetre

Klinički je najvažnija etiološka klasifikacija ciroze jetre, od kojih je najčešća ciroza jetre nastala kao posljedica kronične infekcije virusom hepatitisa B ili C ili alkoholna ciroza jetre, koja se razvije u 10 – 20 % alkoholičara kao terminalni stadij alkoholne bolesti jetre (2).

Uzroci ciroze jetre mogu biti i brojni metabolički poremećaji koji posljedično dovode do oštećenja jetrenog parenhima i njezine funkcionalne insuficijencije. U svijetu je sve češći nalaz nealkoholne bolesti jetre, odnosno kliničko-patoloških promjena jetre koje se javljaju kao dio metaboličkog sindroma jer su povezane s hipertenzijom, hipertrigliceridemijom i hiperinzulinemijom. Upravo se razvoj inzulinske rezistencije smatra ključnim mehanizmom zbog kojega dolazi do nakupljanja masti u hepatocitima, što dovodi do jetrene steatoze. Nasljedna hemokromatoza je bolest uzrokovana mutacijom HFE gena pa je poremećena funkcija HFE proteina, što uzrokuje

prekomjernu apsorpciju željeza u crijevima, a zatim i njegovo taloženje u parenhimu brojnih organa, pa tako i jetre (2).

Mutacijom gena na 13. kromosomu nastaje Wilsonova bolest, u kojoj je poremećen metabolizam bakra te također dolazi do njegova nakupljanja i taloženja u raznim tkivima.

Bolest može izazivati simptome vezane uz brojne organe kao što su bubreg, srce, kosti, mišići, a česte su i neurološke ili psihijatrijske manifestacije bolesti te razvoj hepatalnih simptoma koji su u početku blagi, no s vremenom dolazi do razvoja kroničnog hepatitisa te u konačnici nastanka ciroze jetre (2).

Imunološke bolesti također mogu dovesti do ciroze jetre koja ima karakterističnu kliničku sliku u tipu 1 autoimunog hepatitisa, koji zapravo predstavlja kroničnu upalnu bolest jetrenog parenhima nepoznatog uzroka. Može se pojaviti kod pacijenata svake životne dobi, no kao i sve autoimune bolesti, ipak je učestaliji kod pripadnica ženskog spola te je najčešće udružen i s drugim bolestima poput ulceroznog kolitisa, autoimune bolesti štitnjače, reumatoidnog artritisa, sistemne skleroze, sistemnog lupusa eritematozusa i drugih autoimunih bolesti. U tipu 2 autoimunog hepatitisa klinička slika nešto je manje karakteristična, čime je otežano i samo postavljanje dijagnoze (2).

Primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis i ekstrahepatalna bilijarna opstrukcija spadaju u kolestatske bolesti jetre. Zbog opstrukcije žučnih vodova, sekundarno dolazi i do nastanka bilijarne ciroze jetre kao posljedice kronične kolestaze, odnosno zastoja žuči koja uzrokuje oštećenja jetre. Uzroci opstrukcije žučnih vodova su brojni, pa je tako primarna bilijarna ciroza kronična kolestatska bolest jetre autoimunog podrijetla i češće se razvije kod žena srednje životne dobi (40 – 60 godina), dok je sekundarna bilijarna ciroza jetre obično posljedica začepljenja velikih žučnih vodova žučnim kamencima, tumorskom masom, kroničnim upalnim promjenama ili postoperativnim suženjem (striktura) lumena žučnog kanala. Primarni sklerozirajući kolangitis također se smatra kroničnom kolestatskom bolesti jetre u kojoj kronična upala dovodi do razvoja fibroze i obliteracije žučnih vodova. Sama bolest je multifaktorijalnog podrijetla te vjerojatno nastaje uslijed imunoloških poremećaja, kroničnih bakterijemija sustava portalne vene ili dugotrajnih iritacija žučnih vodova toksinima iz kolona kod genetski predisponiranih osoba (2).

3.3. Patogeneza ciroze jetre

Bez obzira na uzrok ciroze jetre, nastanak i razvoj fibroze karakteriziraju sve kronične bolesti jetre te se događaju na sličan način u svim slučajevima dok u konačnici ne dođe do nefunkcionalne fibrozne promjene strukture jetre uz stvaranje regenerativnih čvorića te smanjenja njezine mase i skvrčavanja (6).

Nastanak fibroze posljedica je imunološke reakcije i aktivacije Kupfferovih stanica (makrofazi jetre) koje onda otpuštaju medijatore upale, slobodne kisikove radikale, faktore rasta i citokine, čime se aktiviraju zvjezdaste stanice jetre i potaknu na lučenje kolagena, proteoglikana i glikoproteina kao što je fibronektin. Te molekule dalje se nakupljaju u jetri i tvore nefunkcionalno vezivno tkivo (6).

Nakupljanje masti i slobodni kisikovi radikali dovode do nekroze stanica hepatocita i stvaranja ožiljkastog tkiva, čime se također smanjuje funkcionalna sposobnost jetre (2).

Ciroza jetre nastupi kada fibrozni procesi u potpunosti promijene strukturalnu građu jetre i njezinu funkciju. Glatka površine jetre postane prepuna reparatornih čvorića, čime je narušen slobodni protok krvi između jetrenih režnjica (1).

3.4. Klinička slika

Ciroza jetre kronična je progresivna bolest relativno polaganog i mirnog tijeka, zbog čega se često otkriva i dijagnosticira u već uznapredovalom stadiju kada su zbog difuzne fibroze i oštećenja stanica hepatocita narušene i mnoge važne metaboličke funkcije jetre, pa se kod pacijenata počinju javljati brojne komplikacije.

U početnom stadiju bolesti klinička slika i simptomi obično su nespecifični i slabo izraženi, a ponekad čak i potpuno odsutni, pa se bolest u toj fazi uglavnom otkrije slučajno tijekom rutinskih pregleda ili se potpuno previdi. Ovaj asimptomatski stadij bolesti u kliničkoj praksi još je poznat i pod terminom kompenzirane ciroze jetre s obzirom na to da jetra i dalje uspijeva obavljati većinu svojih funkcija unatoč velikom oštećenju i velikoj količini ožiljkastog tkiva (7).

Zbog velike funkcionalne sposobnosti i mogućnosti regeneracije svojih stanica, jetra može kompenzirati proces vlastitog oštećenja čak do 12 godina. Međutim, u slučajevima kada se bolest ne otkrije pravovremeno, uvijek dolazi i do dekompenzirane, simptomatske faze ciroze jetre kada ona više ne može obavljati svoje metaboličke funkcije, pa se počinju javljati mnogi simptomi i komplikacije vezani uz specifične bolesti jetre (7).

Nespecifični opći simptomi koji se obično prvi počnu javljati jesu umor, slabost, gubitak teka i gubitak na težini. Neki pacijenti zatraže liječničku pomoć zbog manifestacija nekih specifičnih simptoma koji upućuju na poremećaje u probavnom sustavu kao što su tupi bolovi ispod desnog rebrenog luka, nadutost, ascites (nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini), učestale mučnine i povraćanje, urin tamne ili stolica svijetle boje, pojava svrbeža odnosno pruritisa kože ili razvoj žutice čiji intenzitet korelira sa stupnjem oštećenja stanica hepatocita (2).

Tek u uznapredovalom stadiju bolesti javljaju se tipični znakovi bolesti jetre kao što su žutica (ikterus), povećana (hepatomegalija) i na palpaciju tvrda jetra, povećana slezena (splenomegalija), pojava paukolikih (*spider nevusi*) angioma na koži gornjeg dijela trupa, crvenilo dlanova kože (palmarni eritem), Dupuytrenove kontrakture palmarne fascije koje najčešće dovode u fleksiju 4. i 5. prst šake, mišićna slabost, pojava edema (najčešće nogu), a može biti i prisutan karakterističan zadah iz pacijentovih usta (*foetor hepaticus*) (2).

Kod muškaraca se zbog endokrinoloških poremećaja kao rezultat hiperestrogenije razvija ginekomastija praćena atrofijom mišićne mase i testisa te gubitkom dlakavosti, dok su kod žena česti poremećaji menstrualnog ciklusa uz pojačanu dlakavost (2).

Ciroza jetre u uznapredovalom stadiju dovodi do patoloških promjena gotovo u svim organskim sustavima. Zbog trajnog povišenja tlaka u slijevu portalne vene razvija se kolateralni krvotok kojim se krv iz portalnog krvotoka usmjerava u sistemni zaobilazeći samu jetru, a pritom nastaju brojni varikoziteti vena. Varikoziteti se najčešće stvaraju u jednjaku, želucu i rektumu (u obliku hemoroida) te mogu vitalno ugroziti pacijenta zbog mogućnosti rupture i velikog gubitka krvi prilikom krvarenja (2).

Često je poremećen i proces zgrušavanja krvi zbog smanjenje sinteze faktora VII, IX i X, pa se na tijelu bolesnika mogu naći podljevi na mjestima udarca u obliku modrica, a produženo je i vrijeme zaustavljanja bilo kakvog akcidentalno ili jatrogeno (prilikom medicinskih zahvata) uzrokovanog krvarenja. Hipersplenizam dovodi do leukopenije i trombocitopenije, što dodatno pridonosi povećanju rizika i sklonosti krvarenju na brojnim organima (2).

Osim ascitesa, kod nekih bolesnika razvije se i popratni pleuralni ili perikardijalni izljev, a moguć je i nastanak spontanog bakterijskog peritonitisa, odnosno upale peritoneja uzrokovane bakterijskom infekcijom ascitesa. Spontani bakterijski peritonitis uglavnom je popraćen jakim bolovima u trbuhu, mučninama, povraćanjem i visokom temperaturom, pa može biti uzrok značajnog pogoršanja pacijentova općeg stanja (2).

Moguća je i manifestacija širokog spektra neuropsihijatrijskih simptoma kao posljedice razvoja jetrene encefalopatije. Ona kod pacijenta može varirati u kliničkoj slici te se manifestirati kao blaga smetenost, promjene osobnosti i poremećaji spavanja pa do pretjerane pospanosti, stupora i sve do kome (2).

Uznapredovala ciroza jetre i posljedična portalna hipertenzija mogu dovesti do zatajenja bubrega zbog lučenja endogenih vazoaktivnih spojeva i promjena u arterijskoj cirkulaciji, što se još i naziva hepatorenalnim sindromom (2).

3.5. Dijagnostika ciroze jetre

Nažalost, većina bolesnika ne obraća pozornost na opće simptome poput kroničnog umora, gubitka apetita i mišićne mase, promjena na koži, mukle bolove ispod desnog rebrenog luka, pa se liječnicima obrate za pomoć tek u uznapredovaloj fazi jetrene bolesti koja se često manifestira teškim i ozbiljnim simptomima i mnogim komplikacijama.

Iscrpna i kvalitetno uzeta anamneza i detaljan fizikalni pregled bolesnika mogu dati vrijedne informacije važne za diferencijalnu dijagnozu bolesti jetre, a daljnja laboratorijska i radiološka obrada pacijenta te biopsija smatraju se zlatnim dijagnostičkim standardom za potvrdu dijagnoze kronične bolesti jetre i procjenu njezina stupnja (2).

3.5.1. Uzimanje anamneze

Prilikom svakog pregleda ili obrade pacijenta sa simptomima koji mogu upućivati na neku jetrenu patologiju važno je prikupiti informacije o životnim navikama samog pacijenta, njegovoj profesiji, načinu prehrane i stilu života, konzumaciji alkohola te bračnom stanju jer su alkoholna bolest jetre i virusni hepatitis danas jedni od najčešćih uzroka ciroze jetre, a sve je češća i pojava nealkoholne masne bolesti jetre u sklopu metaboličkog sindroma. Osim životnih navika, važno je saznati uzima li pacijent neke lijekove koji bi mogli imati potencijalno hepatotoksičan učinak. Od pacijenta je također iznimno važno dobiti i informacije iz obiteljske anamneze s obzirom na to da postoje i neke genetski nasljedne jetrene bolesti poput nasljedne hemokromatoze, Wilsonove bolesti te primarne bilijarne ciroze.

3.5.2. Laboratorijski testovi

Biokemijski pokazatelji jetrene funkcije zajedno s kompletnom krvnom slikom smatraju se laboratorijskim testovima najveće vrijednosti za potvrdu dijagnoze bolesti jetre postavljenu uzimanjem anamneze i tijekom kliničkog pregleda. U početnoj fazi bolesti ti testovi često pokazuju normalne ili tek blago promijenjene vrijednosti jetrene funkcije, dok u uznapredovaloj fazi one znatno odstupaju od normalnih. Ti su testovi također važni i za praćenje napredovanja same bolesti jetre, kao i za procjenu uspješnosti metoda liječenja koje se provode (2).

Za procjenu jetrene funkcije najčešće se kao pokazatelji nekroze koriste vrijednosti i omjer aspartat transaminaza-AST i alanin transaminaza-ALT te visina bilirubina. Pokazatelji opstrukcije žučnih vodova odnosno kolestaze su alkalna fosfataza – ALP, gama-glutamilttransferaza – GGT te također visina bilirubina. Na sintetsku funkciju jetre upućuje razina albumina u plazmi te samo protrombinsko vrijeme – PV, koje se danas češće izražava u obliku međunarodno normaliziranog omjera – INR, dok razina bilirubina i žučnih kiselina pokazuje ekskrecijsku funkciju jetre. Za interpretaciju funkcioniranja metaboličkih procesa u jetri koriste se vrijednosti amonijaka u serumu (1).

Bilirubin je pigment koji se nalazi u žuči, a visina bilirubina u serumu jedan je od najvažnijih pokazatelja jetrene funkcije s obzirom na to da on nastaje razgradnjom molekula hemoglobina u hepatocitima jetre. Vrijednosti ukupnog bilirubina u serumu predstavljaju zbroj nekonjugiranog oblika bilirubina u plazmi vezanog uz albumin, kojeg ujedno ima i više, te konjugiranog oblika bilirubina. Teška konjugirana hiperbilirubinemija, kada je udio konjugiranog bilirubina u plazmi veći od 50 %, upućuje na suženje žučnih vodova ili kolestazu (smanjenju ekskreciju žuči) te se obično javlja kod primarne bilijarne ciroze, alkoholnog hepatitisa ili kasnije u razvoju ciroze jetre. Visina bilirubina uglavnom dobro korelira sa stupnjem jetrenog oštećenja (1).

Aminotransferaze (AST i ALT) osjetljivi su indikatori jetrene lezije jer potječu iz oštećenih stanica. Kod akutnih hepatocelularnih nekroza ili oštećenja (uzrokovanih npr. virusima hepatitisa) njihove su vrijednosti visoke, čak 20 – 100 puta iznad normalnih (500 – 2000 i.j./L, normalno manje od 40 i.j./L) te su najviše u ikteričnoj fazi bolesti kada su povišene i vrijednosti bilirubina. Kronične bolesti jetre karakteriziraju umjereno povišene vrijednosti (100 – 300 i.j./L). Vrijednosti ALT-a uglavnom su više od razine AST-a, pa je i omjer AST-a prema ALT-u uglavnom manji od 1, osim kod alkoholom oštećene jetre, gdje je taj omjer karakteristično veći od 2 (1).

Alkalne fosfataze su izoenzimi koji hidroliziraju monoestere fosfatne kiseline i alkohol. One se nalaze u većini tkiva, a najviše ih se oslobađa iz kosti i membrane žučnih kanalića u jetri. Povišene vrijednosti ALP-a u serumu tipične su za pacijente s kolestatskim bolestima jetre te u slučaju napredovanja kroničnih bolesti jetre u cirozu (1).

Gama-glutamilttransferaza membranski je enzim važan za prijenos i vezanje slobodne glutaminske kiseline na neku aminokiselinu. Nalazi se u staničnim membranama mnogih organa, a najviše ga ima u bubregu, tankom crijevu, mozgu te u membranama stanica duž cijelog hepatobilijarnog sustava. Povišene vrijednosti GGT-a i ALP-a zajedno ukazuju prvenstveno na bolesti bilijarnog sustava, a prisutne su i kasnije u uznapredovalim stadijima bolesti te cirozi jetre (1).

Albumin je brojčano najzastupljeniji protein plazme koji se sintetizira u jetri, pa je zbog toga i koncentracija albumina u plazmi važan pokazatelj sintetičke sposobnosti jetre. Ima relativno dug životni vijek (oko 20 dana), pa je i njegova razina u plazmi bolji pokazatelj stupnja oštećenja u kroničnim bolestima jetre nego kod akutnih jetrenih oštećenja s obzirom na to da su tada razine albumina normalne ili tek minimalno snižene (1).

Anemija, leukopenija i trombocitopenija čest su nalaz kompletne krvne slike, a zbog oštećenja sinteze proteina i smanjenog stvaranja protrombina, fibrinogena i faktora V, VII, IX i X poremećen je i proces zgrušavanja krvi, pa su u nalazima produžene vrijednosti PV (2).

3.5.3. Radiološke pretrage

Osnovna radiološka metoda snimanja koja se provodi kod bolesnika sa sumnjom na kroničnu bolest jetre jest korištenje UZV aparata i posebne tehnike snimanja zvane Color Doppler, kojom se prikazuju strukturne promjene u tkivu jetre i cijelom žučnom sustavu te promjene u protoku krvi. Ultrazvuk jetre dobra je diferencijalno dijagnostička metoda razlikovanja ikterusa uzrokovanog opstrukcijom žučnog voda od onoga uzrokovanog oštećenjem stanica hepatocita i smanjenjem njihove ekskrecijske funkcije. Radi se o potpuno neinvazivnoj dijagnostičkoj metodi te je ona zbog svoje široke dostupnosti i pristupačne cijene metoda izbora u potvrđivanju dijagnoze ciroze jetre i otkrivanju neke od komplikacija bolesti (1).

U slučajevima s nejasnom simptomatologijom, ultrazvučne snimke nadopunjuju se i drugim dijagnostičkim pretragama.

Kompjutoriziranom tomografijom (CT) dobivaju se odlične slike jetre te se mogu otkriti difuzne promjene njezinih struktura koje su prisutne kod brojnih kroničnih bolesti, poput nakupljanja masti u stanicama hepatocita u nealkoholnoj masnoj bolesti jetre, povećanja gustoće jetre zbog nakupljanja željeza u tkivu jetre kod ljudi s nasljednom hemokromatozom te fibroznih promjena u bolesnika s razvijenom cirozom. Najveći nedostaci su joj cijena te štetnost izlaganja rendgenskom zračenju (1).

Iznimno kvalitetni slikovni prikaz jetre dobiva se i metodom magnetske rezonancije (MR), koja se smatra najboljom metodom za prikaz tumorskih lezija jetre ili otkivanje prisutnosti metastaza. Iako nema izlaganja pacijenta rendgenskom zračenju kao kod snimanja CT-om, ta se metoda i dalje smatra cjenovno neprihvatljivom za rutinske preglede, a relativno dugo ležanje u uskoj komori kod nekih pacijenata izaziva osjećaj nelagode i klaustrofobije (1).

3.5.4. Biopsija jetre

Perkutana biopsija jetre najpreciznija je i najvrjednija metoda histološke procjene promjena u jetri. Unatoč brojnim dostupnim dijagnostičkim metodama za otkrivanje i praćenje bolesti jetre, ona se i dalje smatra zlatnim standardom za potvrdu dijagnoze ciroze jetre ili procjenu stupnja aktivnosti bolesti kod kroničnog hepatitisa (1).

Budući da tijekom i nakon postupka biopsije postoji rizik od krvarenja, metoda je rezervirana samo za hematološki stabilne pacijente pa je prije zahvata nužno određivanje vrijednosti INR-a i trombocita. Mjesto uzimanja uzorka tkiva najčešće se odredi tijekom ultrazvučnog snimanja, a važno je i pravovremeno prepoznavanje eventualnih strukturnih anomalija jetre. Sam zahvat izvodi se u lokalnoj anesteziji, a nakon uzimanja uzorka tkiva osoba bi trebala ostati još najmanje 3 do 4 sata u bolnici na promatranju jer postoji mali rizik od nastanka ozbiljnih komplikacija poput krvarenja u trbušnu šupljinu zbog jatrogene laceracije jetre, razvoja peritonitisa izazvanog istjecanjem žuči iz žučnog mjehura, a moguć je i nastanak pneumotoraksa (1).

Kod rizičnih pacijenata alternative perkutanoj biopsiji su transjugularna biopsija ili laparoskopski vođena biopsija. Prilikom transjugularne biopsije jetre, u desnu unutarnju jugularnu venu uvede se kateter i provuče u srce te se zatim kroz donju šuplju venu dovede do jetrene vene, koja izlazi iz jetre. Kroz stijenku vene iglom se uđe u jetru. Prednost transjugularne biopsije jest činjenica da će jatrogeno krvarenje iz jetre ostati unutar krvožilnog sustava (1).

U patohistološkom nalazu uzetih biopata u cirozi jetre dominiraju regenerativni čvorići nastali na mjestima nekroze stanica hepatocita te raspadom retikularne mrežice i vaskularnih struktura jetrenih režnjića. Procesom fibroze dolazi do taloženja vezivnog tkiva i stvaranja vezivnih pregrada kroz čitav jetreni parenhim, a vidljive su i brojne krvožilne anastomoze.

Takve patohistološke promjene u jetri karakterističan su nalaz za cirotično promijenjenu jetru, no uglavnom nisu dovoljno specifične da bi nam ukazale na samu etiologiju bolesti. Eventualan nalaz infiltracije jetre limfocitima može biti znak neke virusne etiologije bolesti (kronični hepatitis B), dok se u alkoholom izazvanoj cirozi jetre mogu naći nakupine neutrofila. Povećano taloženje vezivnog tkiva oko žučih kanala može uputiti na inicijalni poremećaj u bilijarnom sustavu jetre (8).

3.6. Procjena stupnja ciroze jetre

Dobra procjena stupnja ciroze jetre ključna je za pravilan pristup i terapiju tijekom liječenja pacijenta. Najčešće se koristi Child-Turcotte-Pugh (CTP) prognostički sustav bodovanja, koji se temelji na 2 klinička i 3 laboratorijska parametra, a ukupnim zbrojem bodova pacijenti se svrstavaju u 3 klase (5).

Tablica 1. Child-Turcotte-Pugh (CTP) Klasifikacija Ciroze Jetre

Klinički i laboratorijski parametri	Bodovi		
	1	2	3
Serumski albumin g/L	>35	30-35	<30
Serumski bilirubin $\mu\text{mol/L}$	<35	35-51	>51
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascites	nije prisutan	uspješno kontroliran	nemogućnost kontrole
Encefalopatija	nije prisutna	blago razvijena	uznapredovala

Pacijenti iz CTP A klase sa zbrojem bodova od 5 do 6 imaju najpovoljniju prognozu bolesti jer je kod njih još prisutan kompenzirani stadij ciroze jetre. Zbroj od 7 do 9 bodova svrstava pacijente u CTP B klasu s prisutnim ranim znakovima dekompenzirane ciroze jetre, dok pacijenti iz klase CTP C sa zbrojem bodova između 10 i 15 imaju prisute teške znakove dekompenzirane ciroze jetre te lošu prognozu konačnog ishoda same bolesti (5). Prilikom patohistološke analize bioptata jetre za prikaz uznapredovalosti fibroze najčešće se koristi Batts-Ludwigov sustav bodovanja (9).

Tablica 2. Batts-Ludwigov sustav za procjenu stanja fibroze

Proširenost fibroze	Stadij
Nema znakova fibroze	0
Portalna fibroza	1
Periportalna fibroza	2
Septalna fibroza s narušenom strukturnom organizacijom jetre	3
Ciroza	4

3.7. Komplikacije ciroze jetre

3.7.1. Portalna hipertenzija

Portalna hipertenzija je stanje je trajnog povišenja gradijenta tlaka u sustavu portalne vene. Normalan tlak u portalnoj veni iznosi 5-10 mmHg, dok je tlak u donjoj šupljoj veni niži za 4-5 mmHg.

Unutar jetrenih sinusoida miješa se krv iz hepatalnih arterija s krvi portalnog venskog sustava. Razvoj fibroze, stvaranje regenerativnih čvorića te povećanje stanica hepatocita uslijed nakupljanja masti i proteina u procesu nastanka ciroze jetre dovode do povišenja sinusoidnog otpora te posljedično i porasta gradijenta tlaka između portalne i donje šuplje vene.

Trajno povećan gradijent tlaka (preko 10-12 mmHg) dovest će do razvitka kolateralnog krvotoka kojim se krv usmjerava iz portalnog u sistemni krvotok, što dovodi do nastanka varikoziteta vena, portalne hipertenzivne gastropatije, splenomegalije, ascitesa i hepatalne encefalopatije.

Razvojem portalne hipertenzije i njezinih brojnih komplikacija, ciroza jetre zapravo postaje sistemska bolest (1).

3.7.2. Ascites

Ascites je patološko nakupljanje serozne tekućine u trbušnoj šupljini, a njegov nastanak jedna je od najčešćih komplikacija razvoja portalne hipertenzije kod pacijenta s cirozom jetre. Iako nije smrtonosan, njegov nastanak i opsežnost važni su prognostički čimbenici prisutnosti i tijeka same bolesti (CTP klasifikacija) s obzirom na to da je prisutan kod gotovo 85 % bolesnika s cirozom jetre, a gotovo 50 % njih umre unutar dvije godine od njegove pojave.

Stvaranje ascitesa posljedica je višestrukih i složenih poremećaja koji se događaju u različitim organskim sustavima. Povećanje volumena plazme posljedica je portalne hipertenzije i bubrežnih promjena koje dovode do povećane resorpcije i zadržavanja soli i vode. Zbog smanjenog stvaranja proteina plazme (poglavito albumina) u hepatocitima jetre nastaje hipoalbuminemija, koja dovodi do povećanja hidrostatskog tlaka i smanjenja koloidno-osmotskog tlaka u sinusoidnim prostorima jetre te je posljedično povećano i stvaranja limfe (1).

Nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini pacijentima otežava disanje te je često jedan od glavnih simptoma zbog kojega pacijenti s cirozom jetre prvi put zatraže liječničku pomoć.

Ponekad je već i fizikalni pregled pacijenta dovoljan za dijagnostiku ascitesa, a njegove minimalne količine mogu se otkriti i rutinskim pregledom prilikom UZV-a abdomena, kada se sama bolest nalazi još u kompenziranoj fazi. Abdominalnom paracentezom analizira se sadržaj ascitesa, što je ponekad potrebno za diferencijalnu dijagnostiku njegova nastanka, a svakom bolesniku s prisutnim novonastalim ascitesom nužno je detaljnim ultrazvučnim pregledom isključiti prisutnost hepatocelularnog karcinoma.

Specifična komplikacija ciroze jetre kod bolesnika s obilnim ascitesom jest spontani bakterijski peritonitis (SBP), odnosno upala peritoneja uzrokovana bakterijama u odsutnosti nekoga drugog izvora bakterija u trbušnoj šupljini. Klinička slika pacijenta tada je znatno pogoršana te je osim jakih bolova u trbuhu prisutna i mučnina s povraćanjem te visoka temperatura.

Osnovna terapija ascitesa kod pacijenata s cirozom jetre jest restrikcija unosa natrija hranom i uporaba diuretika do povlačenja klinički vidljiva edema pacijentova trbuha. Po potrebi se velike količine tekućeg sadržaja iz trbušne šupljine pacijenta mogu izvlačiti i abdominalnim punkcijama. Antibiotik širokog spektra (najčešće cefalosporini treće generacije) daje se intravenski bolesnicima kod koji se razvije SBP (1).

3.7.3. Varikoziteti

Porastom tlaka u portalnom sustavu dolazi do dilatacije kolaterala krvnih žila između portalnih i sistemskih krvnih žila, što dovodi do nastanka varikoziteta na brojnim mjestima u probavnom sustavu. Najčešći i klinički najvažniji su varikoziteti jednjaka, želuca i rektuma (hemoroidi) s obzirom na to da postoji velika mogućnost njihove rupture te posljedično nastanka vitalno ugrožavajućeg krvarenja. Nešto rjeđe stvaraju se varikoziteti na području gornje mezenterične vene, a nastankom kolaterala između umbilikalne i površinske epigastrične vene u preumbilikalnoj regiji varikozne vene mogu poprimiti karakterističan izgled poput meduzine glave, tzv. *caput medusae*. Prsnuće varikoziteta jednjaka ili želuca kod pacijenta prvo se manifestira hematemezom odnosno povraćanjem krvavog sadržaja ili stolicom crne boje, tzv. melenom, a zbog velikog gubitka krvi kod pacijenta je moguć i razvoj hemoragičnog šoka. Ponekad je potrebna transfuzija krvi, a hitnom ezofagogastroskopijom pronađu se mjesta krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava te se ono zaustavi (1).

3.7.4. Poremećaji zgrušavanja krvi

Jetra je mjesto sinteze mnogih proteinskih faktora uključenih u proces regulacije i održavanja hemostaze kao što su faktor I (fibrinogen), faktor II (protrombin), faktori zgrušavanja V, VII, IX, X, XII i XIII te molekule proteina S, proteina C i antitrombina III.

Postepeno oštećenje stanica hepatocita i redukcija njihove funkcije dovode do poremećaja sinteze faktora zgrušavanja, a zbog čestih malnutricijskih poremećaja i smanjene apsorpcije masti iz probavnog sustava kod tih bolesnika često je smanjenja apsorpcija vitamina K. Prisutnost vitamina K u jetri nužna je za sintezu faktora zgrušavanja II, VII, IX i X.

Prisutnost nastalih koagulacijskih poremećaja kod pacijenata se najčešće manifestira čestim i lakim nastankom masnica (ekhimoza), krvarenjima iz gingive ili nosa, a kod nekih se javlja i stolica s primjesama krvi karakteristične tamne boje, melena. Primjesa tamne krvi u stolici najčešće je posljedica krvarenja iz gornjeg probavnog sustava te može izravno uputiti na krvarenje iz varikoziteta jednjaka ili ulkusa želuca koji se razvijaju kao jedna od komplikacija ciroze jetre (1).

3.7.5. Splenomegalija

Portalna hipertenzija često se očituje i povećanjem slezene (splenomegalijom), zbog čega je i pojačano uklanjanje eritrocita, leukocita i trombocita, što se u krvnoj slici pacijenta očituje kao pancitopenija. Trombocitopenija kod bolesnika s cirozom jetre također pridonosi poremećaju zgrušavanja krvi, a posljedica je smanjenje proizvodnje trombopoeitina i faktora rasta u jetri ključnih za stimulaciju stvaranja trombocita u koštanoj srži (1).

3.7.6. Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom (HRS) predstavlja bubrežnu insuficijenciju povezanu s uznapredovalim stadijem ciroze jetre i portalnom hipertenzijom u odsutnosti bilo kakvih drugih bubrežnih opstruktivnih bolesti. Bubrezi kompenziraju smanjenje efektivnog volumena krvi jakom vazokonstrikcijom bubrežnih arterija i posljedičnim smanjenjem bubrežnog protoka. Bubrežna vazokonstrikcija nastaje kao odgovor na promjene u perifernoj arterijskoj cirkulaciji i splahnhičnu arterijsku vazodilataciju prisutnu u portalnoj hipertenziji, čime je smanjena i perfuzija perifernih organa, pa tako i bubrega. Te promjene pokreću povećano lučenje endogenih vazoaktivnih spojeva, aktivaciju renin-angiotenzinskog sustava, povećanje lučenja hormona aldosterona i aktivaciju simpatičkog živčanog sustava (1).

Terapija izbora za liječenje HRS-a jest primjena vazokonstiktora uz dodatak albumina kojom se nastoji postići potpuni oporavak bubrežne funkcije. Postupak hemodijalize provodi se samo kroz vrijeme dok pacijenti čekaju na transplantaciju jetre.

Dugotrajna bubrežna insuficijencija s vremenom može dovesti do razvoja uremija ili akutne tubularne nekorze te tada postaje loš prognostički pokazatelj preživljenja pacijenata čak i ako doživi transplantaciju jetre (1).

3.7.7. Hepatopulmonalni sindrom

Hepatopulmonalni sindrom karakterizira smanjenje plućne funkcije i sekundarna je komplikacija ciroze jetre koja se razvija kod gotovo trećine pacijenta. Nastaje zbog difuzne vazodilatacije plućnih kapilara do koje dovodi progresija portalne hipertenzije, a ne samo oštećenje pacijentove jetre. Rezultat takvih promjena jest stvaranje desno–lijevih intrapulmonarnih shuntova, zbog čega je smanjena oksigenacija arterijske krvi, čime kod pacijenata dolazi do nastanka hipoksije.

Kod bolesnika dolazi do pogoršanja dispneje i umora, pa je važno napraviti i arterijsko acidobazni status nakon čega ih se po potrebi uključuje na oksigenoterapiju.

3.7.8. Jetrena encefalopatija

Teška komplikacije terminalnog stadija ciroze jetre jest razvoj jetrene encefalopatije, odnosno oštećenja mozga uzrokovana neurotoksičnim spojevima koji putem krvi prodiru u mozak. Zbog postojanja brojnih portosistemskih kolaterala, portalna krv njima izravno dolazi u srce te tako zaobilazi jetru i procese filtracije u njoj. Napredovanjem kronične bolesti jetre također dolazi do smanjenja broja i funkcije hepatocita te je time smanjena i detoksifikacijska sposobnost jetre, odnosno razgradnja i eliminacija endogenih i egzogenih toksina u njoj, pa oni ostanu cirkulirati u krvi i ponovno dospijevaju do drugih organa.

Klinički se jetrena encefalopatija manifestira brojnim neuropsihijatrijskim simptomima koji mogu poprilično varirati u svojoj težini. Uglavnom se prvo manifestira poremećajima spavanja, blagom smetenosti i prekomjernom pospanosti pacijenta, no ubrzo nastupaju i veće promjene u svijesti, ponašanju i ličnosti, dok u konačnici ne nastupi stanje duboke kome (1).

3.7.9. Hepatocelularni karcinom

Hepatocelularni karcinom po učestalosti smatra se petim malignim tumorom u svijetu, a čak u 70 do 90 % slučajeva udružen je s cirozom jetre. Najčešće se javlja kod bolesnika s cirozom koja se razvila kao posljedica kronične infekcije hepatitisom B i C ili alkoholne bolesti jetre, no može biti komplikacija i drugih etioloških uzroka bolesti (1).

3.8. Liječenje ciroze jetre

Etiološka terapija ciroze djelotvorna je u početku bolesti, u fazi kompenzirane ciroze. Kod alkoholne bolesti jetre to je apstinencija od alkohola, kod virusnih hepatitisa specifično antivirusno liječenje, u Wilsonovoj bolesti penicilamin, a u hemokromatozi venepunkcije (2).

Danas se istražuju i brojni lijekovi koji bi trebali usporiti napredovanje fibroze u kroničnim jetrenim bolestima i tako spriječiti razvoj ciroze (2).

Komplikacije ciroze potrebno je posebno liječiti: akutna krvarenja i koagulopatije nadoknadom krvi i zaustavljanjem krvarenja; kronična krvarenja primjenom željeza i vitamina K; makrocitnu anemiju preparatima vitamina B12 i folne kiseline; ascites diureticima i prema potrebi abdominalnim punkcijama te nadoknadom albumina; spontani bakterijski peritonitis antibioticima širokog spektra (2).

Važna je i odgovarajuća prehrana, a mnogi bolesnici zahtijevaju simptomatske i suportivne mjere liječenja. U terminalnoj fazi bolesti transplantacija jetre jedini je način produljenja pacijentova života (2).

4. PRIKAZ SLUČAJA

Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrilo je prikaz ovoga slučaja.

Talijanski državljanin u dobi od 48 godina javio se na objedinjeni hitni bolnički prijem Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice zbog melene, crne stolice. Dan ranije bio je na stomatološkom zahvatu ekstrakcije pet zuba u sklopu predprotetske pripreme u jednoj privatnoj zagrebačkoj stomatološkoj poliklinici.

Bolesnik je naveo obilno krvarenje koje se zapravo nije zaustavilo od stomatološkog zahvata u stomatološkoj poliklinici, već je trajalo cijelu noć. Tijekom noći u nekoliko navrata povratio je tamni sadržaj s ugrušcima, hematemeza. U trenutku prijema naveo je osjećaj opće slabosti, no bolove u trbušnoj šupljini i trenutni nagon na povraćanje je negirao. Akutno krvarenje iz ekstrakcijskih rana u usnoj šupljini također nije bilo prisutno. Bolesnik je obrađen (učinjena je krvna slika, koagulacijski i biokemijski parametri) te urgentna ezofagogastroduodenoskopija, kojom su vizualizirani varikoziteti jednjaka drugog stupnja, ali bez znakova recentnog, akutnog ili prijetećeg krvarenja. U nastavku je učinjen ultrazvuk abdomena, kojim se vizualiziralo fibrotično/cirotično promijenjena jetra, te splenomegalija.

Krvarenje je zaustavljeno tek sljedećega jutra postavljanjem šavova u istoj poliklinici.

Prilikom uzimanja medicinske anamneze ranijih bolesti bolesnik je naveo potvrđenu dijagnozu ciroze jetre nastalu kao komplikaciju kronične infekcije virusom hepatitisa C. Bolesnik je naveo da je liječen novijim antivirusnim lijekovima, no vrijednosti HCV RNA u serumu i dalje su bile pozitivne. Prije šest godina učinio je posljednju ezofago-gastro-duodenoskopiju – EGD uz ligacije prisutnih varikoziteta.

Druge bolesti, uzimanje lijekova, kao i alergije je negirao.

Tijekom dijagnostičke obrade vitalni znakovi bolesnika bili su u granicama normale uz vrijednost krvnog tlaka 140/80 mmHg i 76 otkucaja srca u minuti uz urednu perifernu prokrvljenost, što je isključivalo eventualnu prisutnost hemoragijskog šoka. Bolesnik je bio uredne svijesti, dobro orijentiran i afebrilan. Auskultacijom pluća utvrđen je normalan šum disanja. Fizikalnim pregledom bolesnikova abdomena on je bio mekan i bezbolan, a jetra i slezena nisu bile palpabilne. Na njegovu licu bio je prisutan edem gornje usne, dok edema na eksremitetima nije bilo.

Napravljena je detaljna laboratorijska obrada pacijenta, kojom su dobivene vrijednosti parametara kompletne krvne slike (KKS), pacijentov koagulogram te biokemijski parametri krvi za prikaz jetrene funkcije.

Tablica 3. Nalaz kompletne krvne slike i koagulogram pacijenta

Parametri	Pacijentove vrijednosti	Normalne vrijednosti
Broj eritrocita (Erc)	4.0 x 10¹²/L	4,5 - 6,3 x 10 ¹² /L
Hemoglobin (Hb)	122 g/L	M 140 – 180 g/L
Hematorkit (Htc)	0.354 L/l	M 0.40 – 0.50 L/l
Volumen eritrocita (MCV)	88.3 fL	83 - 97.2 fL
Prosječna količina hemoglobina u eritrocitu (MCH)	30.4 pg	27.4 - 33.9 pg
Prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC)	345 g/L	M 310 - 370 g/L
Raspodjela eritrocita po volumenu (RDW)	15.9 %	9.0 – 15.0 %
Segmentirani neutrofil	4.24 x 10 ⁹ /L	2.06 – 6.49 x 10 ⁹ /L
Broj limfocita	0.48 x 10 ⁹ /L	1.19 - 3.35 x 10 ⁹ /L
Broj monocita	0.07 x 10 ⁹ /L	0.12 - 0.84 x 10 ⁹ /L
Broj eozinofila	0.00 x 10 ⁹ /L	0 – 0.43 x 10 ⁹ /L
Broj bazofilnih granulocita	0.01 x 10 ⁹ /L	0 – 0.06 x 10 ⁹ /L
Broj trombocita	40 x 10⁹/L	150 - 450 x 10 ⁹ /L
Prosječni volumen trombocita (MPV)	11.3 fL	6.8 - 10.4 fL
Protrombinsko vrijeme (PV)	37%	>70%
INR	1.7	2.0 – 3.5

Tablica 4. Biokemijski parametri jetrene funkcije

Parametri	Pacijentove vrijednosti	Normalne vrijednosti
Ukupan bilirubin (bil/uk)	56.7 mmol/L	5.1 – 17 mmol/L
Aspartat-aminotransferaza (AST)	23 U/L	11 – 38 U/L
Alanin-aminotransferaza (ALT)	18 U/L	12 – 48 U/L
Laktat-dehidrogenaza (LDH)	159 U/L	<241 U/L

Iz laboratorijskih parametara vidjela se prisutnost smanjenog broja eritrocita ($4.0 \times 10^{12}/L$, normalno: $4,5 - 6,3 \times 10^{12}/L$), snižene vrijednosti hemoglobina (122 g/L, normalno: M 140 – 180 g/L) i posljedično snižen hematokrit (0.354 L/l, normalno: M 0.40 – 0.50 L/l), što je ukazivalo na prisutnost **normocitne anemije** uzrokovane produljenim krvarenjem pacijenta, no ona nije zahtijevala nadoknadu krvnim pripravcima.

Kod pacijenta je također bila razvijena i **trombocitopenija**, odnosno sniženi broj trombocita ($40 \times 10^9/L$, normalno: $150 - 450 \times 10^9/L$) kao posljedica hipersplenizma, što dovodi do pojačanog uklanjanja leukocita i trombocita iz krvi, te **produljeno protrombinsko vrijeme** (PV 37 %, normalno: >70 %) kao posljedica koagulopatije zbog poremećaja u sintezi čimbenika zgrušavanja krvi. Promjene u oba dobivena parametra ukazale su na to da je pacijent imao povećanu sklonost krvarenju, a iz njegove anamneze doznalo se da je to bila jedna od komplikacija ciroze jetre koja se razvila kao posljedica kronične infekcije virusom hepatitisa C.

Tijekom boravka u ambulanti bolesnik je primio 500 ml fiziološke otopine i.v. Čitavo vrijeme boravka bio je hemodinamski stabilan i dobrog općeg stanja te je otpušten kući uz preporuku uzimanja pantoprazola (inhibitor protonske crpke u želucu) 40mg tbl. 1x1 kroz 6 tjedana te kontrole kod nadležnog liječnika.

Prisutnost ciroze jetre sve bolesnike svrstava u visoke rizične pacijente jer zbog fibroze jetrenog parenhima i nekroze stanica hepatocita dolazi do zatajenja njezine funkcije, kao i razvoja brojnih komplikacija u drugim organskim sustavima. Ti bolesnici podložni su čestim bakterijskim infekcijama, a velik problem predstavljaju i poremećaji hemostaze uzrokovani smanjenom sintezom faktora zgrušavanja VII, IX i X u samoj jetri te povećanim uklanjanjem stanica trombocita zbog često prisutne splenomegalije i hipersplenizma, koji se razvijaju kao posljedica portalne hipertenzije uslijed povećanja sinusoidnog otpora i tlaka u portalnom sustavu jetre. Problem u liječenju takvih pacijenata također predstavljaju i moguće komplikacije zbog poremećaja u metabolizmu lijekova s obzirom na to da se glavna toga procesa odvija upravo u jetri te on može biti narušen promjenama strukture jetre (2).

Da bi se spriječile dodatne infekcije i druge komplikacije tijekom zahvata, pacijentima s kroničnim bolestima jetre nužno je pristupiti s velikim oprezom. Prije svakog stomatološkog tretmana važno je uzeti detaljnu anamnezu, obaviti kvalitetan fizikalni pregled bolesnika te laboratorijskom obradom dobiti uvid u ključne parametre pacijentova stanja, kao i u stadij i težinu same bolesti.

Neizostavni anamnestički podaci koje je nužno dobiti od takvih pacijenata jesu postojanje neke infektivne bolesti, poput zaraze hepatitisom B ili C, uzimaju li lijekove koji bi mogli utjecati na koagulaciju, kao što su acetilsalicilna kiselina, antikoagulansi, te jesu li možda liječeni dugotrajnom antibiotskom terapijom. Također je važna informacija o postojanju bolesti drugih organskih sustava te prijašnjim slučajevima produženog krvarenja nakon operacija i trauma ili eventualna pojava spontanog krvarenja (10).

Fizikalnim pregledom pacijenta važno je uočiti promjene boje kože ili sluznice poput žutice (zbog hemolize) ili bljedila (zbog anemije) te eventualnu prisutnost petehija, ekhimoza ili paukolikih angioma koji predstavljaju patognomoničan znak ciroze jetre. Kod pacijenta s uznapredovalim stadijem ciroze jetre prisutnost koagulopatije u usnoj šupljini može se manifestirati spontanom krvarenjima gingive, dok brojne ulceracije sluznice usne šupljine mogu ukazati na prisutnost imunosupresije (11)

Nalaz KKS, broj trombocita te vrijeme krvarenja izraženo kao INR parametri su koji bi trebali biti poznati prije svakog opsežnijeg stomatološkog zahvata kod cirotičnih pacijenata, a poželjno bi bilo i imati uvid u testove jetrene funkcije. Svi pacijenti s laboratorijskim parametrima u granici normale mogu se podvrgnuti standardnim stomatološkim tretmanima. Za provođenje opsežnih kirurških stomatoloških zahvata ili višestrukih ekstrakcija preporuka je da broj trombocita bude veći od $100\ 000/\text{mm}^3$, dok je za jednostavnije zahvate dovoljno da on bude veći od $50\ 000/\text{mm}^3$. U slučajevima kada je broj trombocita manji od $50\ 000/\text{mm}^3$ i/ili vrijednost INR-a veća od 2, zahvat se odgađa te je nužna konzultacija s hematologom (10).

Primjena antibiotske profilakse trebala bi se razmotriti kod pacijenata u uznapredovalom stadiju ciroze jetre jer se oni često nalaze u stanju imunosupresije. Kada je broj trombocita veći od $50\ 000/\text{mm}^3$, ukupni broj leukocita veći od $2\ 000/\text{mm}^3$ i broj neutrofila veći od $1\ 000/\text{mm}^3$, pacijentima možemo pružiti uobičajeni tretman. Ako su vrijednosti neutrofila ili ukupnog broja leukocita niže od navedenih, a provođenje zahvata neodgodivo, preporučeno je davanje antibiotske profilakse prije svih opsežnijih dentalnih zahvata koji uključuju krvarenje poput ekstrakcije zuba, parodontalnih postupaka, endodontskih zahvata preko korijena zuba te drugih zahvata prilikom kojih dolazi do prodora sluznice (10).

Kao antibiotska profilaksa koriste se antibiotici širokog spektra, a terapija izbora jest primjena 2 g amoksicilina jedan sat prije samog zahvata, dok se kod pacijenata alergičnih na penicilin daje 600 mg klindamicina. Primjena cefalosporina u postupku antibiotske profilakse rezervirana je za slučajeve kada se ona ne može provesti peroralnim putem, pa se tada pacijentima intravenski daje 1 g cefazolina ili ceftriaksona. Hepatotoksičan učinak makrolida razlog je zbog kojega se oni ne primjenjuju kod tih pacijenata (11).

Kod pacijenata s cirozom jetre brojne hemostatske promjene mogu dovesti do različitih komplikacija. Pri provođenju stomatoloških zahvata jedna od najopasnijih komplikacija jest rizik od povećanog i produženog krvarenja zbog smanjene sinteze koagulacijskih faktora u jetri te pojačane sekvestracije trombocita uslijed hipersplenizma, koji je česta sekundarna komplikacija same bolesti. Te promjene dovode do nemogućnosti uspostave spontane hemostaze pa je nužno da stomatolog uvijek prije svakog zahvata ima uvid u bolesnikove recentne krve parametre (10).

Svi opsežniji kirurški zahvati moraju biti unaprijed dobro isplanirani, a sam postupak maksimalno pošteđan i atraumatski. Svako krvarenje nužno je zaustaviti lokalno mehaničkim metodama uspostave umjetne hemostaze kao što su površinska tamponada gazom, koja se često koristi za preventivno sprječavanje krvarenja nakon jednostavnih vađenja zuba, no kod cirotičnih pacijenata ona najčešće nije dostatna pa je preporuka da se kod njih svaka postekstrakcijska rana primarno zašije te se na taj način osigura održavanje hemostaze. Poželjno je i da se tako zašivena rana dodatno tamponira vanjskom kompresijom u trajanju minimalno 40 do 60 minuta, dok pacijent za to vrijeme ostaje u ordinaciji na promatranju do prestanka samog krvarenja (12).

Kada mehaničke metode zaustavljanja krvarenja nisu dostatne, ono se može pokušati zaustaviti kemijskim putem, odnosno primjenom adstrigentnih sredstava i vazokonstriktora kao što su aluminijev klorid, željezov, kalcijev sulfat i slični preparati. Danas je najpopularnija topikalna primjena traneksamične kiseline (Cyklokapron) u koncentraciji 4.8 – 5 %, koja se ubraja u antibifrinolitička sredstva. Traneksamična kiselina kompetitivnim mehanizmom inhibira aktivaciju plazminogena i plazmina te tako sprječava razgradnju fibrina. Primjenjuje se topikalno putem namočene gaze kojom se vrši kompresija sljedećih 40 do 60 minuta nakon zahvata (12).

Agregacija trombocita i ubrzavanje samog procesa koagulacije krvi također se može postići primjenom pasivnih apsorbirajućih sredstava kao što su preparati kolagena, želatinski preparati ili proizvodi temeljeni na celulozi. Najpoznatiji želatinski preparat koji se postavlja u samu ekstrakcijsku ranu jest Gelatamp, mrežica fibrina impregnirana koloidnim srebrom. Osim što upija tkivnu tekućinu te na taj način pomaže agregaciji trombocita i stvaranju krvnog ugruška, on ima i antimikrobno djelovanje kroz 4 tjedna, koliko traje njegova resorpcija. Oksidirana regenerirana celuloza (Surgicel) predstavnik je hemostatskih preparata temeljenih na celulozi, a postavljena u ranu ponaša se slično kao i Gelatamp (12).

Za suzbijanje postoperativne boli nakon kirurških zahvata preporučuje se uporaba paracetamola s obzirom na to da se on ubraja u analgetike s malim brojem nuspojava, a ne djeluje ni nefrotoksično. U slučajevima kada je paracetamol nedovoljan za kontrolu boli, pacijentu se mogu propisati i niske doze tramadola uz modifikaciju doze ako se sumnja na prisutnost bubrežne disfunkcije uzrokovane cirozom jetre (11).

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova kontraindicirana je za suzbijanje boli kod cirotičnih pacijenata jer bi njihova primjena mogla dovesti do brojnih nuspojava i pogoršanja već prisutnih poremećaja. Zbog njihova antiagregacijskog djelovanja, povećao bi se rizik za razvoj produljenog krvarenja iz postekstrakcijskih rana pacijenta. Osim njihova antipiretičkog i antiagregacijskog učinka, oni djeluju i protuupalno inhibicijom cikloksigenaze-1, što u gastrointestinalnom sustavu dovodi do smanjenja sinteze zaštitnih prostaglandina pa se kod bolesnika povećava i rizik od krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Primjena tih lijekova također bi mogla dovesti do rupture varikoziteta jednjaka nastalih kao sekundarna komplikacija portalne hipertenzije uslijed cirotičnih promjena jetre te tako životno ugroziti pacijenta (11).

Ciroza jetre danas predstavlja veliki javnozdravstveni problem i zahtjeva multidisciplinarnu suradnju brojnog medicinskog osoblja. Sama bolest je neizlječiva, a klinička slika kod oboljelih može biti teška i dodatno komplicirana razvojem poremećaja u drugim organskim sustavima. Temeljni ciljevi zdravstvene zaštite takvih pacijenata stoga bi trebali biti prevencija ili pravovremena dijagnostika i otkrivanje same bolesti već u početnoj fazi nastanka. Koordinacija zdravstvene skrbi nužna je u prepoznavanju ranih nespecifičnih simptoma same bolesti, edukaciji i potpornoj terapiji pacijenata, ali i u liječenju brojnih komplikacija koje se počinju javljati u dekompenziranoj fazi bolesti.

Doktori dentalne medicine također imaju velik važnost tijekom pregleda i provođenja samih terapijskih zahvata u usnoj šupljini bolesnika s razvijenom cirozom jetre. Kvalitetno obavljenim kliničkim pregledom mogu se uočiti promjene u boji sluznice pa bi njena žuta boja ili prisutna bljedoća mogle probuditi sumnju i na poremećaje jetrene funkcije. Spontano krvarenje gingive također bi trebalo biti jedno od alarmantnih znakova bolesti. Zbog toga je važno da stomatolog prije svakog zahvata uzme detaljnu anamnezu pacijenta te da u slučaju bilo kakvih nedoumica ili abnormalnih promjena zatraži laboratorijsku obradu pacijenta. Također bi bilo dobro da se kompletna krvna slika i vrijednosti INR-a kao univerzalna mjera izražavanja protrombinskog vremena zatraže rutinski prije provođenja opsežnijih kirurških stomatoloških zahvata kod svih pacijenata kod kojih nemamo saznanje o ranije preboljenim bolestima ili uvid u svu medicinsku dokumentaciju kao što je to čest slučaj kod stranih državljanina.

7. LITERATURA

1. Humes HD, Dupont HL. Kelley's Textbook of Internal Medicine. 4th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
2. Petrač D i suradnici. Interna medicina: Medicinska naklada; 2008.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Wikipedia [Internet]. Jetra ; 2010. [Posljednji put uređivano 7. srpnja 2022.] Available from: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Jetra>
5. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. : McGraw-Hill Education; 2018.
6. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(23):7312-7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312
7. Cleveland Clinic [Internet]. Cleveland: Cirrohosis of the Liver Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15572-cirrhosis-of-the-liver>
8. Grgurević I, Hrštić I, i Vucelić B. Procjena težine oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. Acta Med Croatica 67 [Internet]. 2013. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/168126>
9. Aqib B. Chowdhury, Kosha J. Mehta. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clin Exp Med. 2022; PubMed PMID: 35192111
10. Par M, Španović N., Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (II. dio). Sonda. 2009; 10(18):85-
11. Rodríguez Martínez S, Talaván Serna J, Silvestre FJ. Manejo odontológico en el paciente cirrótico [Dental management in patients with cirrhosis]. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(3):224-232. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.07.005
12. Perović JV. Hemostaza u stomatološkoj praksi. 3rd ed. Beograd: Naučna knjiga; 1986. Chapter 5, Veštačka hemostaza

8. ŽIVOTOPIS

Diana Strmečki rođena je 23. kolovoza 1996. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu završila je u Krapini. Nakon završene prirodoslovno matematičke gimnazije, 2015. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.